

Hüpertensioon ja vähk

Mikk Saretok¹, Jana Jaal²

¹ TÜ hematoloogia-onkoloogia kliinik,
² TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

Kirjavahetajaautor:
Mikk Saretok
mikk.saretok@gmail.com

Võtmesõnad:
vähktõbi, hüpertensioon, eakad

Pahaloomulised kasvaja on südame- ja veresoonekonnahaiguste kõrval üheks peamiseks haigestumuse ja suremuse põhjuseks nii Euroopas kui ka Eestis. Epidemioloogilistes uuringutes on tõdetud, et kõrgvererõhktõbi on vähitekke üldine riskitegur, ning enam on kirjeldatud hüpertensiooni kui neeruvähi riskitegurit. On leitud, et kaasuvad haigused (sealhulgas hüpertensioon) mõjutavad oluliselt vähihaigete patsientide elulemust. Lisaks põhjustavad kõrvaltoimena hüpertensiooni ka tänapäeval kasutatavad medikamentoossed vähiravimid. Vähiravist tingitud hüpertensiooni põhjustavad eelkõige veresoonte teket pidurdavad angiogeneesi inhibiitorid. Võrreldes tavarahvastikuga ei ole vähihaigete hüpertensiooni ravis sedastatud põhimõttelisi erinevusi, kuigi esineb viiteid, et valikravimiks angiogeneesi inhibiitoritest tingitud hüpertensiooni korral võiksid olla reniinangiotensiinsüsteemi toimivad preparaadid.

Pahaloomulised kasvaja on südame- ja veresoonekonnahaiguste kõrval üheks peamiseks haigestumuse ja suremuse põhjuseks nii Euroopas kui ka Eestis (1). Rahvastiku pideva vananemise ning laialt levinud riskitegurite tõttu on suurenenud haigestumus nii pahaloomulistesse kasvajatesse kui ka kardiovaskulaarsetesse haigustesse. Seetõttu muutub üha suuremaks tõenäosus, et ühel ja samal patsiendil esinevad koos nii onkoloogiline kui ka kardiovaskulaarne haigus. Mõlemad haigused sagenevad ea tõusuga.

Üks sagedasematest kardiovaskulaarsetest haigustest on kõrgvererõhktõbi ehk hüpertensioon, mis esineb täiskasvanutest ligikaudu kolmandikul. Eestis korraldatud uuringus on leitud, et hüpertensiooni levimus on eakatel üle 60% (2). Samuti on näidatud, et hüpertensioon on vähihaigetel kõige sagedasemaks kaasuvaks haiguseks, esinedes kuni 37%-l patsientidest (3).

Artikli eesmärk on anda ülevaade vähktõve ja hüpertensiooni seostest.

HÜPERTENSIOON KUI VÄHI RISKITEGUR

Hüpertensiooni on viimastel aastakümnetel hakatud lisaks ägedatele kardiovaskulaarhaigustele nagu südamelihaseinfarkt ning ajuinsult uurima ka vähktõve riskiteguri kontekstis. Mitmetes uuringutes on tõdetud, et kõrgvererõhktõbi on vähitekke üldine riskitegur (4). Nii näiteks on kõrgevererõhktõve haigetel võrreldes tavarahvastikuga kirjeldatud sagedasemat

neeruvähi, emakakehavähi, pankreasevähi, rinnavähi esinemist (5–7). Hiljuti avaldatud uuringus, mis hõlmas ligikaudu 580 000 inimest Norrast, Rootsist ja Austriast, näidati, et vererõhu tõus on meestel seotud suuneeluvähi, jäme- ja pärasoolevähi, kopsuvähi, kusepõievähi, neeruvähi ning nahavähi sagedasema tekkega ning naistel maksavähi, pankreasevähi, emakakaela ja emakakeha vähi ning melanoomiga (8).

Kõige enam on kirjanduses toodud välja kõrgvererõhktõve ja neeruvähi seost. On levinud arvamus, et kõrge vererõhk viib veresoonte endoteelis ebanormaalse proliferatiivse aktiivsuse tekkeni, moduleerides apoptoosi (programmeeritud rakusurm) ning suunates rakkude paljunemise ja hävimise suhte esimese kasuks. Teada on ka neerude füsioloogiline roll vererõhu homöostaasis ning neerukoe rohke veresoontesisaldus (9, 10). On leitud, et kõrge-venud vererõhu korral suureneb olenevalt haiguse raskusest 2–4 korda risk haigestuda neeruvähki (11).

Kuigi patogeneetilisel võib kõrget vererõhku seostada neeruvähi tekkimisega, on samas teada ka tõsiasi, et neeruvähk võib iseenesest vererõhu tõusu põhjustada. Ühes uuringus, kus neeruvähiga patsientide vererõhu väärtusi mõõdeti enne ning pärast nefrektoomiat, leiti, et enamusel (79%-l) neeruvähiga patsientidest, kellel olid vererõhu väärtused kõrge-venud, normaliseerusid need pärast operatiivset ravi. Sarnast seost ei leitud aga healoomuliste neerutuumorite puhul, kus vererõhu väärtused pärast

operatsiooni oluliselt ei vähenenud (12). Seetõttu on kirjanduses levinud arusaam, et hüpertensioon on neeruvähi riskitegur ning mõlemad haigused on üksteisega tihedalt seotud: hüpertensioon soodustab neeruvähi arengut ja väljakujunenud vähi korral süvendab see omakorda vererõhu väärtuste tõusu.

Kuigi mitmed epidemioloogilised uuringud kinnitavad seost kõrgvererõhktõve ja neeruvähi tekke vahel, on seosed teiste vähipaikmete puhul teisi tegureid (patsiendi sugu, vanus ja haiguse kestus) arvestades vähem konkreetseid. Kõrge vererõhu ning vähi tekke seoste epidemioloogiline analüüs on keerukas ka seetõttu, et hüpertensioonil ning vähil on sarnased riskitegurid nagu kõrge kehakaal, suitsetamine, vähene liikuvus, diabeet jt. Nii näiteks on leitud, et mõnede naiste kasvaja paikmete (nt emakakehävähk, maksavähk) puhul on haigestumuse suurenemine seotud pigem ülekaalu kui vererõhu tõusuga (6). Meestel on aga kopsuvähi tekke risk suurem kõrge vererõhuga suitsetajate hulgas (13). Samuti on näidatud, et risk haigestuda pahaloomulisse kasvajasse on seotud ka hüpertensiooni raviks kasutatavate ravimitega (nt kaltsiumikanali blokaatorid) (6, 14). Segadust külvavad aga mitmed negatiivsed uuringud, kus kõrgvererõhktõve ja pahaloomuliste kasvaja vahel olulist seost ei ole märgatud (7). Sellele vaatamata ei saa ignoreerida, et kõrgvererõhktõbi on esile kerkinud kui pahaloomuliste kasvaja tekke riskitegur, eriti arvestades, et uuringud on näidanud riski kasvu kumulatiivses seoses vererõhuväärtuste nivooga ja kõrgvererõhktõve ekspositsioonija pikkusega – kõrgemate vererõhuväärtuste ning haiguse pikema anamneesi korral kasvab risk haigestuda vähki (5, 8).

VÄHIVASTASEST RAVIST TINGITUD HÜPERTENSIOON

Mitmed vähivastased ravimid võivad kõrvaltoimena põhjustada vererõhu tõusu. Kuigi hüpertensiooni teket on kirjeldatud ka vanemate klassikaliste tsütotoksiliste ravimite nagu alküülvate ühendite kasutamisel, põhjustavad vererõhu tõusu siiski enamasti uuemad sihtmärkravimite hulka kuuluvad angiogeneesi inhibiitorid (nt bevatsisumaab, sunitiniib, sorafeniib) (15). Enamasti blokeerivad nimetatud angiogeneesi inhibiitorid vaskulaarset endoteelialset kasvufaktorit

(*vascular endothelial growth factor*, VEGF) või selle retseptoreid (VEGFR), mistõttu uute veresoonte teke kasvajakoes pidurdub. Angiogeneesi inhibiitoreid kasutatakse kõige sagedamini kolorektaalvähi, kopsuvähi, munasarjavähi ning neeruvähi ravis. Kuigi VEGFi blokeerivate ravimite puhul on kõrvaltoimena tekkinud hüpertensiooni kirjeldatud kuni 43%-l haigetest (15), on sellel ravimirühmal võrreldes klassikaliste keemiaravimitega soodsam kõrvaltoimete profiil, mis annab võimaluse neid kasutada ning keemiaraviga kombineerida ka eakatel patsientidel. Nii näiteks on vanematel kui 70aastastel metastaseerunud kolorektaalvähi- ja vanematel kui 65aastastel kopsuvähihaigetel kinnitatud bevatsisumaabi ohutust koos standardse keemiaraviga (16). Kui keemiaravist tingitud kõrvaltoimed ei ole seotud kasvajakavastase efektiivsusega, siis angiogeneesi inhibiitorite kasutamisel on huvitav asjaolu, et patsientidel, kellel tekib ravist põhjustatud vererõhu tõus, on kliiniliselt parem ravivastus. On näidatud, et patsientidel, kellel esines vererõhu tõus, oli objektiivne raviefekt 88%-l, samas kui patsientidel, kellel ei esinenud vererõhu tõusu, oli vastav raviefekti määr 54% (17).

Patogeneetilisi mehhanisme, mis viivad angiogeneesi inhibiitorite (bevatsisumaab, sunitiniib, sorafeniib) kasutamisel vererõhu tõusuni, on mitmeid. VEGFi inhibeerimisel tekib lämmastikoksiidi süntaasi (NOS) vähenemine endoteelis, mis omakorda suurendab veresoontes perifeerset resistentsust (15, 18). Vererõhu tõusu põhjustena on välja toodud ka veresoonte arvu ja veresoonte seina elastsuse vähenemist ning endoteeli düsfunktsiooni (15). Bevatsisumaabi kasutamisel on kirjeldatud ka preeklampsiasarnast ning neerufunktsiooni mõjutavat teooriat, mille järgi põhjustavad mõlemad vererõhu tõusu (19).

Lisaks angiogeneesi inhibiitoritele on hüpertensiivne toime ka antiemeetilises ja toetavas ravis laialdaselt kasutatavatel ravimitel nagu deksametasoon ja prednisoloon.

HÜPERTENSIOONI RAVI VÄHIHAIGETEL

Epidemioloogilised uuringud on kinnitanud, et kõrge vererõhk on seotud suurema vähisurumusega (8). Samuti on näidatud, et kaasuvad haigused mõjutavad vähahaigete elulemust samas ulatuses kui haiguse staadium pahaloomulise kasvaja diagnoosimisel (15).

Seetõttu on äärmiselt oluline vähihaigete vererõhu sagedane kontroll ning asjakohane ravi, eriti eakate patsientide puhul, kellel on rohkem kaasuvaid haigusi ning kardiovaskulaarhaigustest ja kõrgest vererõhust tingitud suurem ägedate tüsistuste risk. Eakate vererõhu kontrolli all hoidmise vajadust ilmestavad ka mitmed uuringud, kus on võrreldud vähisuremust kõrge vererõhuga eakatel ja noorematel patsientidel. Nii näiteks on metastaatilise rinnavähi puhul näidatud, et vererõhu tõus mõjutab oluliselt patsientide elulemust, kusjuures eakamatel vähihaigetel võrreldes noorematega on elulemus oluliselt lühem (20).

Kõrgvererõhktõve ravi vähihaigetel on tekitanud mitmeid praktilisi küsimusi, eelkõige, kas antihüpertensiivne ravi erineb tavarahvastikus ja pahaloomulise kasvajaga haigetel. Paljudes uuringutes ei ole vähihaigete hüpertensiooni ravis selgeid eelistusi välja toodud (21).

Avaldatud soovitusel rajanevad lihtsal põhimõttel, et ravimid, mis on kliiniliselt efektiivsed tavalises hüpertensiooniravis, on tõhusad ka vähiravi saavatel patsientidel. Enamasti kasutatakse vererõhu langetamiseks angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid, β -blokaatoreid ning kaltsiumikanali blokaatoreid ning oluline on, et konkreetset patsiendil oleks ravimil vererõhku langetav efekt. Sellegipoolest tuleb vererõhu, eelkõige süstoolse vererõhu langetamisel olla eakatel ettevaatlik, sest ühe äsja avaldatud uuringu põhjal näidati vererõhu kiire alandamisega (süstoolse vererõhu langus 29 mm Hg 3 kuu jooksul) 58% suuremat vähisurma riski (22).

Eriti oluline on jälgida vähihaigeid, kes saavad kasvjavastaseks raviks angiogeneesi inhibiitoreid (bevatsisumaab, sunitiniib, sorafeniib), kuna selle rühma ravimid on seotud ravist põhjustatud vererõhutõusu tekke suurima riskiga. Vererõhu kontroll peab olema saavutatud enne angiogeneesi inhibiitoritega ravi alustamist ning nende optimaalne doos tuleb ravi käigus välja tiitrida (15). Soovituslikult tuleks vererõhku mõõta 1 kord nädalas esimese ravikuuri jooksul, seejärel iga 2–3 nädala järel. Kui vererõhu väärtusi ei suudeta angiogeneesi inhibiitorite kasutamisel hoida soovitud vahemikus (140/90 mm Hg) või kui patsiendil on olulised vererõhutõusust tingitud sümptomid, tuleb kasvjavastane ravi ajutiselt katkestada ning vererõhu vää-

tuste normaliseerumisel seejärel kaaluda medikamentoosse vähiravimi doosi vähen-damist (15). Hiljuti avaldatud uuringus on soovitatud angiogeneesi inhibiitoritest tingitud vererõhutõusu raviks esmajärjekorras AKE inhibiitoreid ja kaltsiumikanali blokaatoreid, kuigi sunitiniibi ja sorafeniibi kasutamisel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid siiski vältida farmakokineetiliste koostoimete tõttu, sest nimetatud vähiravimid ning verapamiil ja diltiaseem inhibeerivad tsütokroom CYP3A4 (15). Samas on näiteks reniinangiotensiinsüsteemi (RAS) toimivate ravimite (AKE inhibiitorid, angiotensiini retseptori blokaatorid) puhul näidatud antihüpertensiivse ravi soodsat toimet angiogeneesi inhibiitoreid saavatel neeruvähiga patsientidel. Võrreldes patsientidega, kes ei saanud vererõhu raviks RASi mõjutavaid ravimeid, oli RASi inhibiitoreid saanud neeruvähiga patsientidel oluliselt pikem elulemus (23).

Kokkuvõttes võib öelda, et üha enam ilmneb vähktõve ja hüpertensiooni vahel olevaid seoseid. Hüpertensioon on esile kerkinud kui pahaloomuliste kasvajate riskitegur. Samuti on näidatud, et hüpertensioon mõjutab vähihaigete elulemust samas ulatuses kui haiguse staadium pahaloomulise kasvaja diagnoosimisel. Kuna ka vähivastane medikamentoosne ravi võib põhjustada vererõhu tõusu, tuleb vererõhu väärtusi jälgida ning vajaduse korral kasutada antihüpertensiivset ravi. Viimane on eriti oluline eakatel vähihaigetel, kellel on kaasuvaid haigusi rohkem ning kardiovaskulaarhaiguste ja kõrgest vererõhust tingitud ägedate tüsistuste ja vähisurma risk suurem.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

SUMMARY

Hypertension and cancer

Mikk Saretok¹, Jana Jaal²

Malignant tumours are the second main cause of disease related mortality after cardiovascular diseases both in Europe and Estonia. In epidemiologic studies, hypertension has been established as an independent risk factor for cancer incidence.

¹ Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Estonia,
² Hematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Estonia

Correspondence to:
Mikk Saretok
mikk.saretok@gmail.com

Keywords:
cancer disease,
hypertension, elderly

The strongest evidence links hypertension to incidence of kidney cancer. It has been shown that comorbidities such as hypertension have a notable impact on the treatment efficacy and survival of cancer patients. Also, some anti-cancer drugs can cause hypertension as a treatment related side-effect. Treatment induced hypertension is mostly seen in the case of new targeted agents, such as angiogenesis inhibitors. Although there exist no specific differences in the therapeutic approach to hypertension treatment in cancer patients, there is some evidence that renin angiotensin system inhibitors may be more attributable to the hypertension induced by angiogenesis inhibitors.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765–81.
2. Saks K, Kolk H, Soots A, Takker U, Vask M. Prevalence of cardiovascular disorders among the elderly in primary care in Estonia. *Scand J Prim Health Care* 2003;21:106–9.
3. Piccirillo JF, Spitznagel EL, Jr., Vermani N, Costas I, Schnitzler M. Comparison of comorbidity indices for patients with head and neck cancer. *Medical Care* 2004;42:482–6.
4. Xie L, Wu K, Xu N, Chen D, Chen J, Lu S. Hypertension is associated with a high risk of cancer. *J Hum Hypertens* 1999;13:295–301.
5. Sun LM, Kuo HT, Jeng LB, Lin CL, Liang JA, Kao CH. Hypertension and subsequent genitourinary and gynecologic cancers risk: a population-based cohort study. *Medicine* 2015;94:e753.
6. Lindgren AM, Nissinen AM, Tuomilehto JO, Pukkala E. Cancer pattern among hypertensive patients in North Karelia, Finland. *J Hum Hypertens* 2005;19:373–9.
7. Goon PK, Messerli FH, Lip GY. Hypertension and breast cancer: an association revisited? *J Hum Hypertens* 2006;20:722–4.
8. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension* 2012;59:802–10.
9. Hamet P. Cancer and hypertension. An unresolved issue. *Hypertension* 1996;28:321–4.
10. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF, Jr., Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343:1305–11.
11. Messerli FH. Risk factors for renal cell carcinoma: hypertension or diuretics? *Kidney international* 2005;67:774–5.
12. Stojanovic M, Goldner B, Ivkovic D. Renal cell carcinoma and arterial hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:295–9.
13. Lindgren A, Pukkala E, Nissinen A, Tuomilehto J. Blood pressure, smoking, and the incidence of lung cancer in hypertensive men in North Karelia, Finland. *Am J Epidemiol* 2003;158:442–7.
14. Li CI, Daling JR, Tang MT, Haugen KL, Porter PL, Malone KE. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years. *JAMA* 2013;173:1629–37.
15. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer* 2014;134:2269–77.
16. Vamvakas L, Matikas A, Karampeazis A, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin and bevacizumab (AXELOX) as 1st line treatment for fit and vulnerable elderly patients (aged >70 years) with metastatic colorectal cancer (mCRC): a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *BMC Cancer* 2014;14:277.
17. Ravaud A, Sire M. Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first and second-line treatment of metastatic renal cell cancer. *Annals of oncology* 2009;20:966–7.
18. Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Texas Heart Institute* 2011;38:263–5.
19. Syrigos KN, Karapanagiotou E, Boura P, Manegold C, Harrington K. Bevacizumab-induced hypertension: pathogenesis and management. *BioDrugs* 2011;25:159–69.
20. Jung SY, Rosenzweig M, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL, Sereika SM. Comorbidity as a mediator of survival disparity between younger and older women diagnosed with metastatic breast cancer. *Hypertension* 2012;59:205–11.
21. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Annals of oncology* 2009;20:807–15.
22. Swerdel JN, Janevic TM, Cabrera J, et al. Rapid decreases in blood pressure from antihypertensive treatment were associated with increased cancer mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1589–97.
23. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:2471–9.